

**Das Verhalten der freien
Glucocorticoide vor und nach einem
hormonellen und operativen Stress**

Hugo Kroth

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554020_0047

**Das Verhalten der freien
Glucocorticoide vor und nach einem
hormonellen und operativen Stress**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hugo Kroth
aus München

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. W. HARTENBACH
Mitberichterstatter:	Professor Dr. R. ZENKER
Dekan:	Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.1960



Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	7
2. Hypophyse und ihre Beziehung zur Nebenniere	7
3. Die Nebennierenrinde	9
4. Die Nebennierenrinden-Hormone	9
a) Chemie der Nebennierenrinden-Hormone	9
b) Biogenese und Stoffwechsel der Corticoide	11
c) Wirkungsmechanismus der Cortine	12
5. Ausscheidung der Cortine im Urin	12
6. Therapeutische Anwendung der Nebennierenrinden-Hormone	13
7. Stress	13
a) der operative Stress	15
b) der künstlich hormonelle Stress und seine diagnostische Bedeutung	15
8. Methodik	16
a) Bestimmung der Corticoide	16
9. Die verschiedenen Reaktionstypen	18
a) Elektrophorese	19
b) Serum-Labilitätsproben	20
10. Praktischer Teil	21
11. Untersuchungsergebnisse	21
12. Das Verhalten der freien Glucocorticoide vor und nach einem ACTH-Stress bei gesunden Personen	21
13. Das Verhalten der freien Glucocorticoide vor und nach einem hormonellen und operativen Stress bei Carcinomträgern	22
I. Das Verhalten der freien Glucocorticoide vor und nach einem ACTH-Stress bei günstiger Reaktionslage	22
a) das Verhalten der freien Glucocorticoide vor und nach einem operativen Stress bei günstigen Fällen	23
II. Das Verhalten der freien Glucocorticoide vor und nach einem ACTH-Stress bei ungünstigen Fällen	23
a) das Verhalten der freien Glucocorticoide vor und nach einem operativen Stress bei ungünstigen Fällen	25

	Seite
III. Das Verhalten der freien Glucocorticoide vor und nach einem ACTH-Stress bei bedingt günstiger Reaktionslage	25
a) das Verhalten der freien Glucocorticoide vor und nach einem operativen Stress bei bedingt günstigen Fällen	26
13. Zusammenfassung	28
14. Literaturverzeichnis	30

EINLEITUNG

Die experimentellen Untersuchungen vorliegender Arbeit wurden in den von Herrn Professor Dr. W. HARTENBACH geleiteten Labors durchgeführt.

Im Vordergrund dieser Arbeit steht das Verhalten der freien Glucocorticoide vor- und nach einem hormonellen und operativen Stress. Doch wurden erstmals hier gemeinsam Fälle aus vier Gesichtspunkten heraus untersucht. Besonders bei Fällen, die keine einwandfreie Diagnose-Stellung zuließen, wurden die anderen Werte hinzugezogen.

In dieser Teamarbeit untersuchten

- 1) W. STAHL die gebundenen Glucocorticoide.
- 2) M. JÄGER die Serumeiweisskörper mittels Mikroelektrophorese.
- 3) F. WEINTZ die Serumlabilitätsproben.

HYPOPHYSE UND IHRE BEZIEHUNG ZUR NEBENNIERE

Die Beziehungen zwischen Nebenniere und Hypophyse wurden 1924 erstmals von EVANS erkannt.

Nach Injektionen von Hypophysenextrakten beobachtete er eine deutliche Hypertrophie der Nebennierenrinde. Daraus folgerte er, das Extrakt müsse einen Wirkstoff enthalten, der das Wachstum der Nebennierenrinde fördert. Aber erst 1943 gelang es LI (1) und SAYERS (2) unabhängig voneinander ein homogen betrachtetes Protein mit ausschliesslich adrenocorticotroper Wirkung zu isolieren. Li-Sayers Protein bezeichnet und schliesslich ACTH genannt. Schon ein mehr oder weniger an ACTH ruft eine krankhafte Veränderung der Nebennierenrinde hervor.

Auf das Nebennierenmark hat ACTH keinen Einfluss. Versuche mit radioaktivem ACTH von SONENBERG (3) bewiesen eine eindeutige Affinität des ACTH zur Nebennierenrinde.

Die zentrale Steuerung der ACTH-Sekretion geht in erster Linie auf humoraler Basis vom Hypothalamus aus. Hypophyse und Hypothalamus sind durch ein portales Gefässsystem, dessen Strom in Richtung Hypophyse geht, mit einander verbunden (4). Die neurosekretorischen Zellen im Hypothalamus geben an dieses System Stoffe ab, welche die Funktion der Hypophyse anregen (5). Chemisch sollen diese Stoffe dem Vasopressin und Oxytocin verwandt sein.

Neben der zentralen Beeinflussung der Hypophyse ist die ACTH-Ausscheidung direkt abhängig vom Korticoid-Spiegel der Nebennierenrinden-Hormone im Blut. Sinkt dieser, so steigt sofort die ACTH-Sekretion und umgekehrt. Es ist möglich mit Cortison-Injektionen eine Atrophie der Nebennierenrinde herbeizuführen, da die Hypophysen-Vorderlappen-Impulse fehlen (6). Sayers sagt (7):

Der Verbrauch der Steroide reguliert ihre Bildung. Zu dieser humoralen Regulation der Nebennierenrinde kommen noch zentral-vegetative Impulse in Frage.

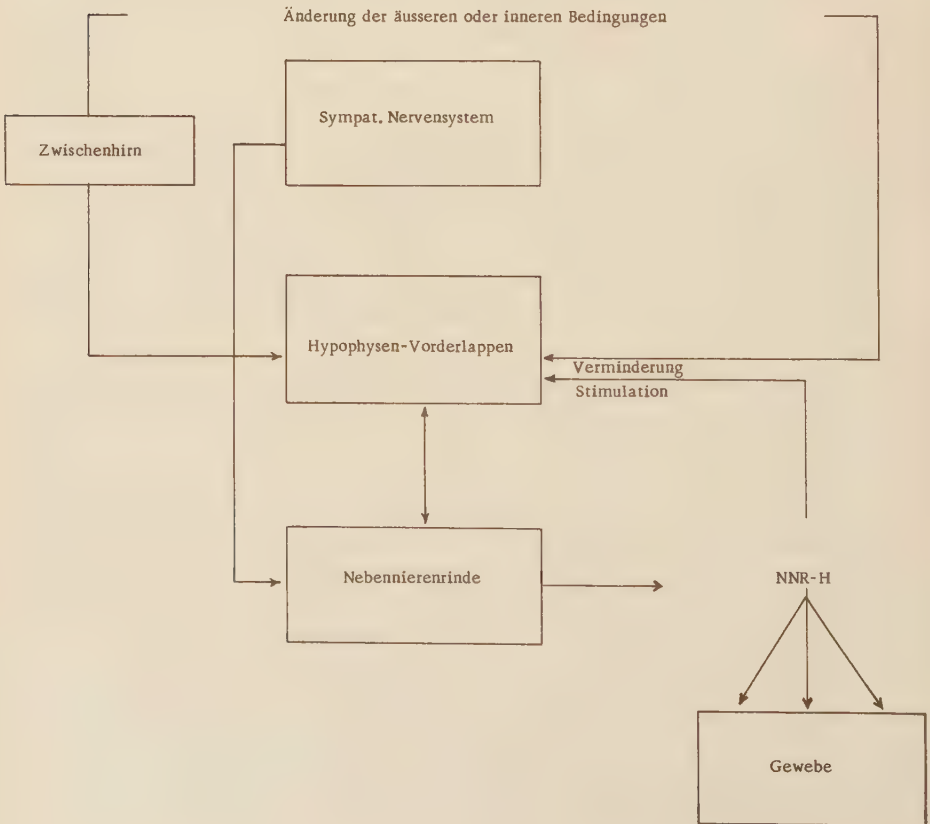
Der Haupteffekt des ACTH äussert sich also in einem Sekretionsreiz der Nebennierenrinde, obwohl ein direkter peripherer Einfluss des HVL Hormones nicht ausgeschlossen ist (8).

Ausserdem soll vom HVL ein sog. Somatotropes-Hormon gebildet werden, von dem noch nicht genau bekannt ist, ob es die Nebennierenrinde zur Produktion von prothlogistischen Hormonen anregt, oder ob es direkt mit derselben Wirkung die Peripherie erreicht.

Die wichtigsten chemisch-morphologischen Veränderungen der Nebennierenrinde unter der ACTH-Wirkung sind (9)

1. Gewichtszunahme der Nebennierenrinde
2. Verminderung des Ascorbin-Säuregehaltes
3. Enorm verbreitete Zona fasciculata.

Schema der Beziehungen Hypophyse - Nebennierenrinde



DIE NEBENNIERENRINDE

Die Nebennieren bestehen aus zwei, in funktioneller Hinsicht völlig getrennten Organen, der Rinde und dem Mark. Die Rinde entstammt mesodermalem Gewebe, das Mark als umgewandeltes sympathisches Ganglion hat seinen Ursprung vom Ektoderm. Die Exstirpation beider Nebennieren ist ein absolut tödlich wirkender Eingriff. Entfernung der Rinde (unter Schonung des Marks) führt zum Tode.

Man kann also mit Sicherheit sagen, der letale Ausgang einer vollständigen Exstirpation beider Nebennieren ist auf die Entfernung der Rinde zurückzuführen.

Die Nebennierenrinde besteht aus verschiedenen in Zonen geordneten Gewebsschichten. Es sind von aussen nach innen: Zona glomerulosa, Zona fasciculata, Zona reticularis. Die Zellen der Rinde sind vor allem durch ihren Reichtum an Lipoiden ausgezeichnet. Bei verschiedenen Tierarten zeigen sich Unterschiede in der Ausbildung der einzelnen Zonen und ebenso zeigt ihr Bau in den verschiedenen Lebensaltern beträchtliche Unterschiede. Verschiedene Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Zellen der Zona glomerulosa und der Zona fasciculata funktionell verschieden sind und verschiedene Hormone produzieren.

Wahrscheinlich geben die Zellen ihr Sekret in Form feiner Tröpfchen nach aussen ab (10).

Auf welche Weise die sezernierenden Stoffe im Blut gelöst werden, ist nicht genau bekannt. Es ist anzunehmen, dass sie in Form von lockeren wasserlöslichen Komplexen z. B. als Lipoproteide transportiert werden.

DIE NEBENNIERENRINDEN-HORMONE

Ursprünglich wurde der Wirkstoff, der in Rindenextrakten enthalten ist, als Cortin bezeichnet.

Wir wissen, dass es sich nicht um eine einheitliche Substanz handelt, sondern, dass mehrere wirksame Stoffe vorhanden sind.

Die Gewinnung wirksamer Extrakte wurde zum ersten Mal 1929 unabhängig von HARTMANN, von STEWART und ROGOFF und von SWINGLE und PFIFFNER beschrieben (11).

Die Chemie der Nebennierenrinden-Hormone ist durch die Untersuchungen von Kendall (12), Wintersteiner und namentlich von T. Reichstein in wesentlichen Teilen geklärt worden. Es gelang etwa 30 sterinartige Stoffe in kristallisiertem Zustand zu isolieren, von denen sich 6 als wirksam, die übrigen jedoch als nicht oder nur sehr wenig aktiv erwiesen.

Chemie der Nebennierenrinden-Hormone

Das Grundgerüst aller Nebennierenrinden-Hormone stellt der Steranring dar. Chemisch wird er als Cyclopentan-perhydro-phenantren-Ring bezeichnet.

Eingeteilt werden die Steroide in (13):

C_{18} - Steroide

C_{19} - Steroide

C_{21} - Steroide

Die C_{18} -Steroide umfassen die Oestrogene mit Metaboliten.

Die C_{19} -Steroide sind die männlichen Geschlechts-Hormone mit ihrem Hauptvertreter dem Testosteron.

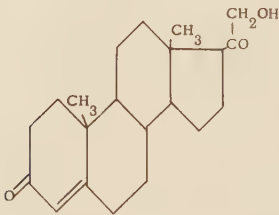
Zur Gruppe der C_{21} -Steroide zählt man die wichtigsten Kortine.

Zusätzlich zum C_{21} -Atomskelett tragen sie folgende Substituenten:

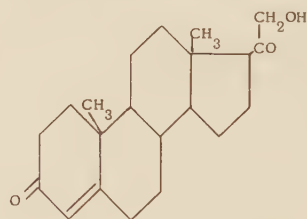
1. -Ketol- oder Glykolseitenkette
2. 11-Keto- oder 11-Hydroxylgruppe
3. 17-Hydroxylgruppe

Die aktiven Steroide mit der typischen Doppelbindung zwischen C_4 und C_5 tragen die Bezeichnung Kortine. Man unterteilt sie nach ihrer hauptsächlichsten Wirkung in Glukocorticoide und in Mineralocorticoide.

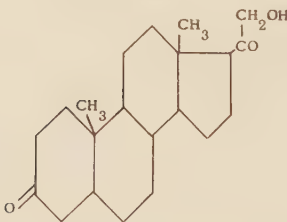
Die Strukturformeln der biologisch wichtigsten Kortine



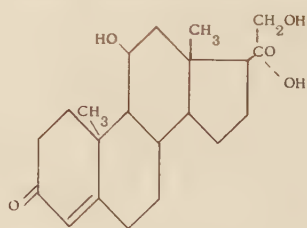
11-Desocorticosteron



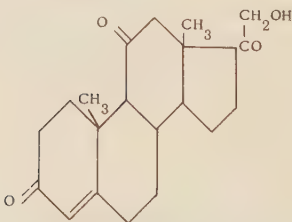
17-Oxy-11-Desoxycorticosteron



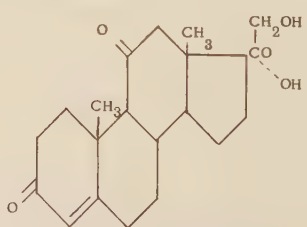
Corticosteron



17-Oxycorticosteron



11-Dehydrocorticosteron



17-Oxy-11-dehydrocorticosteron

Biogenese und Stoffwechsel der Corticoide (14)

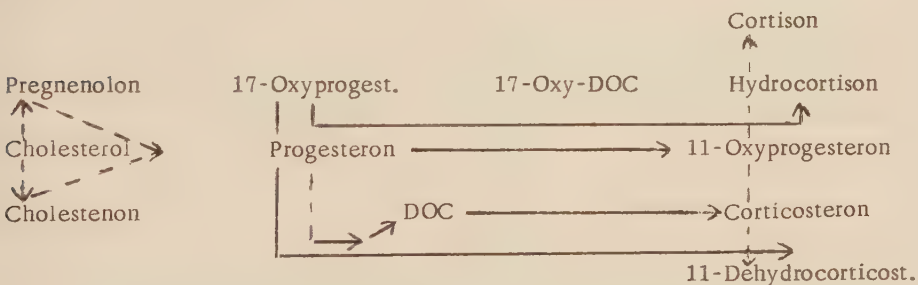
REICH, NELSON und ZAFFARONE (14) isolierten nach mehreren ACTH-Injektionen aus dem venösen Abfluss von Hunde-NN, durch papierchromatographische Trennung Corticosteron, 17-Hydrocorticosteron und 11-Hydrocycandrosteron. Eine genaue Untersuchung der Produktion der NN von Rindern nach einem ACTH-Stress führte zur Identifizierung von 15-Ketolen.

PINCUS liess in vitro ACTH-Blut durch die NN fließen und erhielt dabei folgende Ergebnisse:

- 1) Hydrocortison und Corticosteron waren in grossen Mengen vorhanden.
- 2) Auch 11-Dehydrocorticosteron, 11-Desoxycorticosteron und Cortison liessen sich in geringerer Konzentration darstellen.
- 3) Zusätzlich fanden sich noch beträchtliche Mengen unbekannter, mehr oder minder stark polarer Substanzen (wahrscheinlich Abbauprodukte der Corticosteroide).

Die hier angeführten Hormone liessen sich auch ohne ACTH-Einwirkung isolieren, jedoch in wesentlich geringerer Konzentration. Ein ACTH-Stoss bedeutete allerdings das 4 - 10fache des Sekretionspotentials.

HECHTER (14a) arbeitete nach zahlreichen Untersuchungen folgendes Schema für die Corticosteroidgenese aus:



Daraus geht hervor, dass Cholesterin aller Wahrscheinlichkeit nach die Vorstufe aller NNR-Hormone ist. Einerseits sank der Cholesterin Gehalt der NNR nach ACTH beträchtlich ab (14b), andererseits bildeten sich nach Durchströmen der isolierten NN mit C - 14 - Cholesterin, C - 14 - Corticosteroide.

Die wesentlichen Informationen über den Stoffwechsel der NNR-Hormone erhalten wir aus der Untersuchung der Harnsteroiden. Corticosteroide auf der einen und 17 - Ketosteroide auf der anderen Seite geben uns in der Harnfraktion Aufschluss über die sekretorische Leistung der NNR.

Mit den heute bekannten Methoden gelang es bisher noch bei keinem Hormon, exogener oder endogener Natur, eine 100 %ige Bilanz aufzustellen. Meist findet man nur 5 - 50 % des Hormons in Harn und Faeces als Metaboliten wieder. Nach der zur Substituierung einer völlig arbeitsunfähigen NNR notwendigen Hormonmenge wird die Corticoidproduktion auf etwa 40 - 60 mg/pro die geschätzt.

Wirkungsmechanismus der Cortine

Der Wirkungsmechanismus der Cortine lässt sich am besten an den Ausfallserscheinungen darstellen, die nach Exstirpation von Nebennieren auftreten.

Folgendes sind die wichtigsten Symptome:

- 1) Allgemeine Muskelschwäche (Adynamie), niedriger Blutdruck, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Widerstandslosigkeit bei irgendwelcher Beanspruchung des Organismus.
- 2) Verlust von Mineralstoffen insbes. von Na und Cl-Ionen im Urin, verminderte Konzentration der Na- und Cl-Ionen im Blutplasma, ausserordentliche Empfindlichkeit gegen Kaliumsalze.
- 3) Tendenz zur Hypoglykämie und zur Erschöpfung des Glykogenvorrates der Leber, Erhöhung des Nichteisweiss-Stickstoffes im Blut, verminderte N-Ausscheidung.

Die Gruppierung der Symptome zeigt also, dass auf zwei Gebieten des Stoffwechsels Störungen eintreten. 1. im Mineralhaushalt und 2. bei Kohlehydrat und Eiweiss-Stoffwechsel.

Störungen im Mineral-Haushalt können durch Desoxycorticosteron sowie durch Aldosteron ausserordentlich günstig beeinflusst werden. Wie nachgewiesen werden konnte, beeinflusst Aldosteron auch den Kohlehydrat-Stoffwechsel. Bedeutendsten Einfluss auf Kohlehydrat und Eiweiss-Stoffwechsel zeigten Cortison, Hydrocortison und Corticosteron.

Die Glukocorticoide und Mineralocorticoide lassen sich also nicht scharf begrenzen. Ein und dasselbe Steroid kann sowohl mineralo, als auch glukocorticoide Wirkung zeigen, wenn auch die eine gewöhnlich stark überwiegt.

AUSSCHIEDUNG DER CORTINE IM URIN

Ein Teil der Cortine wird zu den sog. 17-Ketosteroiden verändert, unter denen sich auch die C_{19} -Steroide finden. Im Urin können sie mit der Methode nach Zimmermann erfasst werden. Während Corticosteron und 11-Dehydrocorticosteron völlig zu 17-Ketosteroiden verändert werden, erfolgt dies mit Hydrocortison und Cortison, ebenso mit den Mineralocorticoiden nur in geringem Masse (16).

Letztere erscheinen ungebunden und unverändert im Urin (Freie Glucocorticoide).

So ist es möglich, durch die Bestimmung speziell der Freien Glucocorticoide einen Einblick in den jeweiligen Funktionszustand der Nebenniere zu gewinnen.

WEISSBECKER und STAUDINGER (17) fanden, dass 1/5 der in 24 Stunden ausgeschiedenen Corticoide im Harn Mineralo-Corticoide sind, 4/5 aber Glucocorticoide.

THERAPEUTISCHE ANWENDUNG DER NEBENNIERENRINDEN-HORMONE

Cortison und Hydrocortison hatten bei therapeutischer Anwendung zu grossen Einfluss auf den Mineral- und Salzhaushalt. Wichtige Stoffe wie Kalium, Calcium, sowie auch Phosphor und Stickstoff werden dem Körper entzogen. Mit einer gesteigerten Kohlehydrat-Bildung geht ein grosser Verlust wertvoller Eiweisstoffe einher.

Diese negative Wirkung konnte mit den heute therapeutisch verwandten Stoffen, wie Prednison, Prednisolon, Deltacortril u. a. weitgehend gemindert werden.

Das Haupt-Anwendungsgebiet dieser Nebennierenrinden-Hormone liegt bei nicht direkt durch den Erreger bedingten Entzündungen wie hyperergischen Gewebsveränderungen und vor allem proliferativen überschüssenden Gefäss-Bindegewebsreaktionen. Mesenchymal-histiocytäre Reaktionen werden unterdrückt und das durch äussere Einflüsse gestörte Stoffwechsel-Gleichgewicht wieder hergestellt (18).

KRAMAR (19) fand einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Kapillarresistenz und Nebennierenrinden-Hormonen. Cortisongaben sollen sich bei gerade postoperativen, bzw. posttraumatischen Gefässkrisen bewährt haben.

Der Verfasser führt die Kapillarkrisen in erster Linie auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde zurück.

Intermittierende ACTH-Gaben verhindern eine Nebennierenrinden-Insuffizienz, bzw. Atrophie nach langer Cortisontherapie.

Zur Stabilisierung des meist etwas gestörten Mineral- und Salzhaushaltes gibt man nicht virilisierende Sexualsteroiden (20).

STRESS

In dem komplizierten hormonalen System des menschlichen Körpers können Störungen auftreten, wenn der Körper einer Belastung ausgesetzt wird.

SELYE hat dafür den med. Begriff "Stress" geprägt. Das Wort Stress kann etwa mit Druck mit Anspannung oder Beanspruchung übersetzt werden. Selye versteht unter Stress allerdings die vielfältigen körperlichen und seelischen Belastungen, die der Mensch in der Zivilisation auf sich nimmt. Aber auch Krankheit und ihre Folgen können als Stress gewertet werden. Man versteht also unter Stress die Summe aller nicht spezifischen biologischen Ereignisse (21). Durch Versuche an Ratten konnte Selye zeigen, dass Reize wie Injektionen von Gewebsextrakten, Hunger, Kälte, Schmerz immer dieselbe Trias auslösen: Nebennieren-Hypertrophie, thymolymphatische Involution und Magen-Darmulcera. Gleichzeitig bestand eine erhöhte Corticoid-Ausscheidung im Urin.

Ferner konnten drei Stadien dieser nicht spezifischen Reaktion herausgestellt werden:

1. Das Alarmstadium

2. Das Stadium der Resistenz

3. Das Stadium der Erschöpfung, bzw., wenn der Reiz aufhört, das Stadium der Erholung.

Der Organismus versucht also unter Stresswirkung seine hormonellen Abwehrkräfte zu mobilisieren.

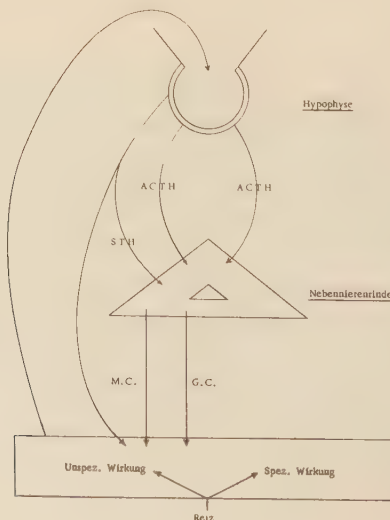
Diese Anpassungsfähigkeit nannte Selye Adaptation.

Versagt diese, so kommt es nur zur sog. Adaptations-Krankheit. Bei dieser Reaktionskette ist nach den heutigen Erkenntnissen vor allem das Hypophysen-Nebennierenrinden-System beteiligt.

Die wesentlichsten Entgleisungen des Adaptationssystems:

- 1) Eine absolute Steigerung oder Verminderung der STH- und Corticoidproduktion während des Stress.
- 2) Ein Missverhältnis zwischen der ACTH- und Glucoc. -Produktion auf der einen und STH- und MC-Produktion auf der anderen Seite.
- 3) Stressbedingte Stoffwechselstörungen, die die Reaktion des betroffenen Organs gegen STH, ACTH und Corticoide verändern (sog. "conditioning phenomen").
- 4) Eine abnorme Reaktion von Organen, die ausser der H-NN-Achse letztlich auch am Stressgeschehen teilnehmen (z.B. neurovegetatives System, Leber, Niere usw.)

Die oben genannten "conditioning factors" sind es auch, die den beim gleichen Stressor (gleiche Intensität und Spezifität) auftretenden Polymorphismus im AAS erklären, wobei noch die individuell verschiedene Reaktionsverfassung (Erbgut, Konstitution, Disposition) eine nicht unwesentliche Rolle spielt und nur, wenn alle diese Faktoren erfasst und ihre gegenseitige Korrelation geklärt ist, wird auch das Stressproblem in seiner vollen Bedeutung erfasst sein.



Der operative Stress

Eine Operation löst entsprechend der Grösse des operativen Eingriffes Veränderungen im Organismus aus, bei denen die Hypophysen-Nebennierenrinden-Reaktion eine dominierende Stellung einzunehmen scheint.

Das Hypophysen-Nebennierenrinden-System beantwortet einen operativen Eingriff mit einer Mehrproduktion an Corticoiden. Je grösser die Belastung, um so stärker und anhaltender antwortet eine funktionstüchtige Nebennierenrinde mit einer Mehrausschüttung dieser Hormone, während eine insuffiziente Nebenniere nur schwach oder gar nicht mehr auf einen operativen Reiz zu reagieren vermag (22).

Um ein, der Schwere der Operation, entsprechendes Bild der freien Glucocorticoide zu erhalten, teilen wir die operierten Patienten in 3 Gruppen ein:

- A) Patienten nach kleinem operativen Eingriff
- B) Patienten nach mittlerem operativen Eingriff
- C) Patienten nach grossem operativen Eingriff.

Ad. A) Unter kleinem operativen Eingriff verstehen wir z.B. eine Herniotomie, Appendektomie, Amputation, Probethorakotomie, Probelaparotomie u.a.

Ad. B) Unter mittleren Eingriffen zählen wir Operationen von der Grösse einer Magenresektion oder Gallenblasen-Exstirpation.

Ad. C) Zu den grossen Eingriffen zählen wir transthorakale Operationen, sowie totale Magenresektionen.

Der künstlich hormonelle Stress und seine diagnostische Bedeutung

Auf Grund der Beobachtungen, die ein operativer Stress im Organismus auslöst, waren unsere Untersuchungen darauf gerichtet, einen der operativen Belastung ähnlichen Stress zu finden, um das Reaktionspotential des Organismus bereits praeoperativ zu erfassen (23).

Da der Anregung der Nebennierenrinde durch hypophysäre Impulse im postoperativen Geschehen eine führende Rolle zukommt, war es naheliegend, eine ACTH-Infusion zur Auslösung gleichstarker Reize heranzuziehen.

Die intravenöse Zuführung von 100 Einheiten ACTH ergab eine Stimulierung der Nebennierenrinde ähnlich einer mittelschweren Operation. Durch diesen künstlichen Stress wurde vor allem die Mehrproduktion der freien Glucocorticoide und 17-Ketosteroide angeregt. Diese Corticoid-Ausscheidung lässt Rückschlüsse auf die Vitalkapazität des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems zu.

Es scheint daher wichtig, bereits vor Operationen über die unspezifische für den weiteren Krankheitsverlauf bedeutende endokrine Abwehr orientiert zu sein.

Kranke mit schlechten Ausscheidungswerten können dann entsprechend vorbereitet oder überhaupt von einem grossen chirurgischen Eingriff ausgeschlossen

werden. Die Bestimmung der hormonellen Ausgangslage ist auch bei Krankheitsbildern nützlich, bei denen ein hormonelles Defizit, bzw. eine endokrine Disregulation vermutet wird, ein operativer Eingriff jedoch nicht mehr in Frage kommt.

METHODIK

Bei jedem Patienten wurden 10 Messungen der Harncorticoidwerte vorgenommen. Die ersten beiden Hormonbestimmungen aus jeweils 24-Stunden Urin vor dem ACTH-Stoss lieferten die "Leerwerte".

Anschliessend wurde der künstliche ACTH-Stress als Dauertropfinfusion gesetzt und über 3 Tage die Corticoid-Ausscheidung überprüft. Nach den, den Krankheitsbildern entsprechenden Operationsvorbereitungen wurden 2 Tage vor Operation die Corticoidausscheidungen überprüft. Ausserdem erfolgte 3 Tage lang nach Operation die Bestimmung der Corticoidausscheidung.

Die Infusionsflüssigkeit enthielt 100 Einheiten eines ACTH-Präparates (Organon-Pasing) zusammen mit 500 ccm Traubenzuckerlösung. Die Dauer der Infusion betrug 4 bis 5 Stunden. Komplikationen traten bei keinem Patienten ein. Vielfach trat nach anfänglich reduziertem AZ eine Besserung des Allgemeinbefindens ein.

Bestimmung der Corticoide

Gemessen wurden die Glucocorticoide nach der Methode von Staudinger und Schmeisser.

- 1) 24-Stunden Urin sammeln und messen.
- 2) Ansäuern: 200 ccm Urin mit 2 ccm Eisessig (verdünnt, etwa pH 4) ansäuern, da im alkalischen Medium Corticoide zerstört werden.
- 3) Chloroform-Extraktion: 5 x mit je 30 ccm Chloroform im Scheidetrichter ausschütteln, stets 50 x schütteln. Extrakt im Erlenmeyer-Kolben sammeln. Langsam bei knapp geöffneten Hahn entleeren. Bei unscharfen Schleimkonturen etwas warten. Aus dem Erlenmeyer-Kolben wird miteinlaufender Urin mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt.
- 4) Abtrennung der Schleimsubstanz: Aus dem Erlenmeyer-Kolben auf folgende Weise in Scheidetrichter geben: Zunächst in den Scheidetrichter 30 ccm CHCl_3 , dann wird der Extrakt schubweise hinzugegeben und nach jedem Schub 25 x ausgeschüttelt jedoch darin belassen. Da sich meist eine Emulsion bildet, muss diese zentrifugiert werden, aus dem Scheidetrichter wird die Emulsion in Zentrifugengläser abgefüllt. Mit der Taxierwaage je 2 Zentrifugengläser gleichgewichtig auspipettiert. Es bilden sich in den Zentrifugengläsern 3 Schichten: Die oberste Schicht besteht aus reinem Urin, die 2. Schicht aus Schleim, die 3. Schicht aus Chloroform-Corticoid. Die oberste Schicht wird mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt und anschliessend vorsichtig die oberste Decke der Schleim-

schicht, da sie Urin enthält. Am Rand wird mit der Pipette ein Loch in die Schleimschicht gestossen, um das Ausgiessen zu erleichtern.

- 5) Abdestillieren des Chloroforms: Aus den Zentrifugengläsern wird die Corticoid-lösung durch ein Faltenfilter in ein 250 ccm Schliffkölbchen gegossen. Um ein Verstopfen des Faltenfilters zu vermeiden, werden die Schleimklumpen erst zum Schluss nacheinander zugegeben. CHCl_3 abdestillieren! (im Vakuum). Aus dem Rückflusskühler darf das Destillat nur tropfen. Bei zu raschem Tropfen oder strahligem Abfliessen Temperatur mindern! Sobald Destillation beendet Ventil der Wasserstrahlpumpe öffnen. Kolben sofort abnehmen und umkippen, eventueller CHCl_3 -Rest tropft ab.
- 6) Extraktion mit HCL-Alkohol (30 ccm HCL + 70 ccm reiner Alkohol). In dem zylindrischen Schütteltrichter A kommen 10 ccm 1/n HCL + 10 ccm Petroläther. In den Schliffkolben, der den braunen Rückstand enthält, werden 5 ccm HCL-Alkohol + 10 ccm Petroläther eingegossen und gut ausgeschwenkt. Diese Flüssigkeit wird aus dem Kolben in den 2. zylindrischen Schütteltrichter B gegeben, 15 x geschüttelt und die untere Schicht = Salzsäure-Alkohol-Schicht in den Zylinder A gelassen. In den Schliffkolben wurden noch 3 x 5 ccm Salzsäure-Alkohol gegeben, in den Zylinder B schütten, mischen und in A abgelassen. Den Zylinder A schüttelt man 20 mal und lässt die untere Schicht in den Zylinder B ab. Zu der Lösung im Zylinder B gibt man 4 mal 5 ccm Chloroform und schüttelt jedesmal 40 mal. Die Chloroform-Schichten werden im Zylinder A gesammelt. Man wäscht mit 5 ccm 0,5 n NaOH (100 mal schütteln) danach mit 5 ccm n/10 NaOH (50 mal schütteln), dann mit 5 ccm n/10 H_2SO_4 (50 mal schütteln). Die Chloroformschicht filtriert man nun durch Sil.-gel (hygroskopisch) in einen Messzylinder, füllt mit Chloroform auf 30 ccm auf, und gibt je 15 ccm in zwei Schliffkolben. Sie werden mit + und - bezeichnet. Das Chloroform destilliert man im Vacuum ab. Sowohl in das +, als auch in das - Kölbchen gibt man 1 ccm Methanol zur Lösung der Glucocorticoide. In das + Kölbchen 8 ccm Phenylhydrazon-HCL- H_2SO_4 -Reagenz. In das - Kölbchen 8 ccm gleichprozentiger H_2SO_4 . Beides kommt für 20 Minuten in ein Wasserbad von 60° C. und wird sofort im Eppendorf gemessen.

Störend auf die Corticoid-Bestimmung erwies sich die Vorbehandlung, z. B. Durchleuchtungen, Eiweiss- und Bluttransfusionen, Alkaloide und Barbiturate. Soweit es technisch möglich war, wurden die Vorbehandlungen in den meisten Fällen erst am 5. Tage eingeleitet.

DIE VERSCHIEDENEN REAKTIONSTYPEN

Durch Erweiterung der Untersuchungen auf drei Hormongruppen und die Verfolgung der Hormon-Ausscheidungswerte während der gesamten praeoperativen Zeit des Klinik-Aufenthaltes bis zu 3 und 4 Tagen nach der Operation liessen sich nach HARTENBACH 13 Reaktionstypen analysieren. Wir können sie in 3 Hauptgruppen zusammenfassen:

1. Patienten mit günstiger Reaktionslage (Typ I)
2. Patienten mit ungünstiger Reaktionslage (Typ II)
3. Patienten mit bedingt günstiger Reaktionslage (Typ III).

Ad. 1) Günstige Reaktionslage.

Typ Ia.

Die Leerwerte der 3 Hormongruppen verhalten sich ähnlich wie bei einem Gesunden und bewegen sich weitgehend unabhängig vom Alter.

Bei den freien Glucocorticoiden zwischen 80 - 200 γ (160)

bei den gebundenen Glucocorticoiden zwischen 2,5 - 6,5 mg (4, 8)

bei den 17-Ketosteroiden zwischen 8,0 - 12 mg (10, 5)

Nach ACTH-Zufuhr zeigen sämtliche Hormongruppen einen deutlichen Anstieg:

die freien Glucocorticoide 400 - 950 γ (620)

die gebundenen Glucocorticoide 8,0 - 15,0 mg (10, 8)

die 17-Ketosteroide 11,0 - 19,0 mg (14, 2)

Typ Ib.

Die Leerwerte der Hormongruppen liegen etwas unter der Norm. Sämtliche Hormongruppen reagieren auf einen ACTH-Stoss mit einem deutlichen Anstieg, der jedoch die Stärke der Gruppe Ia nicht ganz erreicht.

Typ Ic.

Bei erhöhten Leerwerten einer, mehrerer oder aller Gruppen tritt eine abnorme Steigerung einer, mehrerer oder aller Gruppen ein.

Typ Id.

Bei annähernd normalen Ausgangswerten steigen eine, mehrere oder alle Gruppen abnorm stark an.

Typ Ie.

Nur die Leerwerte einer, mehrerer oder aller Gruppen sind erhöht. Die Anstiegsstärke ist jedoch entsprechend geringer, sodass nach dem ACTH-Stoss die Ausscheidungsgrössen sich in gleicher Höhe wie bei Typ Ia bewegen.

Die Typen Id und Ie können nur auf Grund günstiger Elektrophoresen und Serumlabilitätsproben als günstig angesehen werden.

Ad. 2) Ungünstige Reaktionslage

Typ IIa.

Die einzelnen Hormongruppen zeigen bei normalen Leerwerten einen zwar fassbaren, aber schwachen Anstieg. Die freien Glucocorticoide erreichen meist nicht

300 μ g, die gebundenen Glucocorticoide und die 17-Ketosteroide bleiben unter 6 mg.

Typ IIb.

Bei erniedrigten bis normalen Leerwerten reagieren eine, mehrere oder alle Hormongruppen nach einem ACTH-Stoss mit einem Abfall, ohne dass eine Hormongruppe einen ausreichenden Anstieg erkennen lässt.

Typ IIc.

Bei erniedrigten bis normalen Leerwerten ist eine gerade noch ausreichende Reaktion nur einer Hormongruppe zu erkennen, während die anderen Gruppen schwach oder gar nicht reagieren.

Diese drei Reaktionstypen müssen prognostisch in jeder Weise als ungünstig beurteilt werden.

Ad. 3) Bedingt günstige Reaktionslage.

Typ IIIa.

Die Ausscheidung einer Hormongruppe ist bei annähernd normalem Verhalten der übrigen Hormone stark vermindert und der ACTH-Stoss bedingt nur eine schwache oder gar keine Erhöhung.

Typ IIIb.

Sämtliche Hormongruppen zeigen normale oder zum Teil erhöhte Leerwerte. Nach einem ACTH-Stoss kommt es jedoch zu einem Abfall mehrerer oder aller Gruppen.

Typ IIIc.

Eine, mehrere meist alle Hormongruppen steigen unabhängig vom Leerwert nach einem ACTH-Stoss abnorm an. Sie sind von der günstig zu beurteilenden Gruppe erst durch die Elektrophorese und Serumlabilität zu unterscheiden.

Typ IIId.

Die Leerwerte beider, mitunter nur einer Hormongruppe sind weit über die Norm erhöht. Ihr Anstieg auf den ACTH-Stoss kann trotz der erhöhten Leerwerte erheblich sein.

Typ IIIe.

Nach einem ACTH-Stoss zeigen die Glucocorticoide das entgegengesetzte Verhalten zur Gruppe IIId, d. h. sie steigen nur schwach an, die freien Glucocorticoide fallen sogar ab.

Unter der Bezeichnung "bedingt günstig" verstehen wir eine beginnende oder fortschreitende Entgleisung der Nebennierenrindentätigkeit mit entsprechenden fassbaren Auswirkungen auf andere Organsysteme, so dass nur noch gewisse Belastungen vom Organismus überwunden werden können und in allen Fällen ein erhöhtes Operationsrisiko besteht.

Elektrophorese

Gruppe I, operationsfähig.

Elektrophorese im Bereich der Norm (nach SCHNEIDER-REIN).

Mittel

7

Gesamteiweiss

Höchst

8

9/100 ccm

Mind.

3,45

Plasma

AZ mässig bis gut.

Klinischer Befund: Primärtumor, meist keine Metastasen.

Gruppe II, nicht operationsfähig.

Albumin unter 3 g in 100 ccm Blutserum. Starke Dysproteinämie, oft vorhandene Hyperproteinämie.

Klinischer Befund: Primärtumor, Metastasierung, AZ schlecht.

Gruppe III, bedingt operationsfähig.

Albumine nicht unter 3,5 g in 100 ccm Blutserum. Dysproteinämie nicht stark ausgeprägt. Gesamteiweiss normal.

Klinischer Befund: Meist nur Primärtumor, selten Metastasierung. AZ mässig bis gut.

Serum-Labilitätsproben

Karzinomkranke weisen im Gegensatz zu Patienten mit gutartigem Leiden meist eine mehr oder weniger starke Serum-Labilitätsverschiebung auf. Wir konnten auch hier drei verschiedene Grade der Vitalitätslage entsprechend der Patienten bestimmen.

I. Patienten mit günstiger Vitalitätslage.

Cad. + Thym. - Takata - Weltmann 5-6. AZ gut bis mässig.

Klinischer Befund: Primärtumor keine Metastasierung.

II. Patienten mit ungünstiger Vitalitätslage.

Cad. + Thym. + Weltmann - oder 1 Takata 80-30 mg.

AZ stark reduziert bis kachektisch.

Klinischer Befund: Primärtumor und Metastasierung oder Recidiv und Metastasierung.

III. Patienten mit bedingt günstiger Vitalitätslage.

Cad. + Thym. - oder Takata - Weltmann 2-4. AZ mässig reduziert bis gut.

Klinischer Befund: Meist Primärtumor, selten Metastasierung.

PRAKTISCHER TEIL

Die freien Glucocorticoide zeigten sich zur diagnostischen Beurteilung der Vitalitätslage eines Patienten von grossem Wert.

Sie stellen auch die Hormongruppen dar, mit der der Organismus auf eine Belastung normalerweise zuerst reagiert, und mit der er seine Abwehrkräfte zu mobilisieren sucht. Die Glucocorticoide liefern einen ausgezeichneten Einblick in das jeweilige Nebennierenrinden-Potential.

Die Aufgabe dieser Arbeit ist es, das Verhalten der freien Glucocorticoide vor und nach einem hormonellen und operativen Stress zu untersuchen.

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Die Untersuchungen wurden an 80 männlichen Patienten vorgenommen. 40 der wesentlichsten Fälle wurden für diese Arbeit ausgewählt. 32 Patienten waren Carcinomträger, ein Patient ein Morbus Cushing, 7 Personen waren gesund. Es erfolgten für jeden Patienten insgesamt 10 Untersuchungen. Wir überprüften die Harncorticoid-Werte 2 mal vor dem ACTH-Stoss, 3 Tage danach, 2 mal vor Operation und 3 mal nach Operation, mit besonderer Berücksichtigung der freien Glucocorticoide.

In vielen Fällen mussten wir auf die Urinwerte am ersten Tag nach Operation verzichten.

Gleichlaufend wurden die Serum-Eiweisskörper und die Serum-Labilität untersucht.

DAS VERHALTEN DER FREIEN GLUCOCORTICOIDE VOR UND NACH EINEM ACTH-STRESS BEI GESUNDEN PERSONEN

Zur Untersuchung kamen 7 Personen.

Die freien Glucocorticoide schwankten am ersten und zweiten Tage vor dem ACTH-Stress zwischen 50 und 150 μ . Im Durchschnitt lagen sie bei 90 μ .

Regelmässig trat nach ACTH-Infusion ein deutlicher und kräftiger Anstieg der freien Glucocorticoide auf. Die gefundenen Werte bewegten sich zwischen 300 und 600 μ . Die Mittelwerte lagen bei 500 μ .

Am zweiten Tag nach ACTH-Infusion normalisierten sich die Werte annähernd wieder, wenn sie auch nicht ganz das Ausgangsniveau erreichten. Bei 2 Personen zeigten sich am zweiten Tag nach ACTH niedrigere Werte, als vor dem Stress. Dies mag auf einer starken Entspeicherung der Nebennierenrinde auf den Stress hin zurückzuführen sein. Diagnostisch ist diese Schwankung nicht von Bedeutung. Am dritten Tage aber lagen die Werte bei allen Personen in einem normalen Bereich bei 90 μ .

Die hormonelle Reaktionslage eines gesunden Menschen zeigt also eine gewisse Norm.

Kleinere Abweichungen sind als physiologisch anzusehen. Klimatische Einflüsse können die Reizschwelle der Nebennierenrinde erhöhen oder erniedrigen, wobei aber die übrigen Funktionen der Organsysteme keine Störungen aufweisen.

Freie Glucocorticoid-Ausscheidung vor und nach einem ACTH-Stress
bei gesunden Personen

Freie Glucocorticoide in μ /je 24 Stunden

Name	Alter	1x v. ACTH	2x v. ACTH	1x n. ACTH	2x n. ACTH	3x n. ACTH
1) E. F.	19	51,45	111,0	450,3	33,6	108,72
2) Sch. F.	51	81,2	139,4	565,48	103,2	120,4
3) W. G.	35	138,0	27,3	295,68	111,1	15,75
4) G. L.	23	147,75	138,0	722,37	173,6	48,3
5) R. A.	23	37,0	127,2	384,72	276,96	84,1
6) S. P.	54	41,4	108,0	544,5	120,0	89,6
7) Sch. L.	23	93,81	124,7	595,8	77,5	136,8

DAS VERHALTEN DER FREIEN GLUCOCORTICOIDE VOR UND NACH EINEM HORMONELLEN UND OPERATIVEN STRESS BEI CARCINOMTRÄGERN

Carcinomkranke unterscheiden sich fast regelmässig in ihrer hormonellen Reaktionslage von einem Nicht-Carcinomkranken. Die Nebennierenrinde zeigt pathologische Funktionsschwankungen, meist verbunden mit einer übermässigen Sekretion unter Bevorzugung der eiweissabbauenden Hormone.

Unsere Untersuchungen an Carcinomträgern über ihr Reaktionsvermögen bei den freien Glucocorticoiden erfolgten auf zwei Belastungen hin.

1. Dem künstlichen ACTH-Stress

2. Dem operativen Stress.

Mit den nach HARTENBACH in 13 Typen eingeteilten Patienten kam wir zu folgenden Ergebnissen:

DAS VERHALTEN DER FREIEN GLUCOCORTICOIDE VOR UND NACH EINEM ACTH-STRESS BEI GÜNSTIGER REAKTIONSLAGE

Typ Ia, b und c.

Bei allen Carcinomträgern konnten wir keine hormonell absolut günstigen Typen Ia, b und c feststellen.

Das Hypophysen-Nebennierenrinden-System scheint bei allen Carcinomkranken gestört zu sein.

Typ Id.

Die Leerwerte an den ersten beiden Tagen lagen zwischen 92,05 und 274 γ , waren also annähernd normal.

Nach ACTH-Zufuhr schwankten die Ergebnisse zwischen 841,0 und 1833,5 γ . Sie bewegten sich also weit über der Norm von 500 γ .

Der zweite und dritte Tag nach ACTH brachte Werte in Höhe der jeweiligen Leerwerte.

Typ Ie.

Die Leerwerte betrugen am ersten und zweiten Tag 274,56 und 139,36 γ , waren also über der Norm.

Nach ACTH stiegen sie auf 885 γ . Entsprechend den hohen Ausgangswerten lagen die ACTH-Werte bei 885 γ zu niedrig.

Sowohl Typ Id und Ie zeichnen sich durch pathologische Werte der freien Glucocorticoide aus. Nur auf Grund der ausgezeichneten Elektrophorese und der guten Serum-Labilitätsproben konnten sie zu den günstigen Reaktionstypen gerechnet werden.

Das Verhalten der freien Glucocorticoide nach einem operativen Stress bei günstigen Fällen

Alle Fälle, sowohl nach leichten, mittleren, wie auch schweren Operationen kamen ausgezeichnet über das operative Trauma hinweg.

Die freien Glucocorticoide zeigten eine dem operativen Trauma entsprechende Höhe und erreichten wieder Normalwerte. Immer wurde eine Erhöhung der freien und gebundenen Glucocorticoide, sowie der 17-Ketosteroide auf die operative Vorbereitung beobachtet. Man konnte fast immer eine Parallelität feststellen.

DAS VERHALTEN DER FREIEN GLUCOCORTICOIDE VOR UND NACH EINEM ACTH-STRESS BEI UNGÜNSTIGEN FÄLLEN

Typ IIa.

Die Leerwerte der freien Glucocorticoide schwankten am ersten und zweiten Tage vor ACTH zwischen 55,3 und 217,8 γ .

Nach ACTH-Infusion lagen die Werte zwischen 186,0 und 217,8 γ . Im Durchschnitt also nicht höher als 200 γ .

Die Nebennierenrinde zeigt schon hier starke Insuffizienzerscheinungen.

Das Bild einer akuten Insuffizienz zeichnete sich am zweiten und dritten Tage nach ACTH viel stärker ab.

Die Werte fielen bis auf 34,0 γ , erreichten im Durchschnitt nur noch 140,0 γ .

Elpho. II

Serum III

Typ IIb.

Die Leerwerte schwankten an den ersten beiden Tagen zwischen 69,68 und 599,0 γ

Nach ACTH-Infusion zeigten sich starke Schwankungen. Die Werte lagen zwischen 186,2 und 431,8 $\%$. Im Durchschnitt erreichten sie nicht die Norm. Ein Fall zeigte deutlich nach erhöhten Ausgangswerten von 599,0 $\%$ einen Abfall nach ACTH auf 186,2 $\%$.

Elpho. II - III

Serum II - III.

Typ IIc.

Die Leerwerte lagen zwischen 52,8 und 324,0 $\%$. Nach ACTH-Infusion schwankten die Werte zwischen 622,0 und 931,7 $\%$. Eine gerade ausreichende Reaktion nach dem ACTH-Stress. Nach Beurteilung der gebundenen Glucocorticoide und der 17-Ketosteroide zeigte dieser Typ aber hohe Insuffizienzerscheinungen nach ACTH-Belastung. Ausserdem lieferten die Elektrophorese und die Serumlabilitätsproben eindeutig ungünstige Werte.

Elpho. II

Serum II

Diese drei Typen weisen eindeutig auf eine akute Insuffizienz der Nebennierenrinde hin. Die weitgehende Erschöpfung des Reaktionsvermögens der Nebennierenrinde ist deutlich aus der schwachen Stress-Beantwortung zu ersehen.

Die hochgradig erschöpfte Nebenniere erhält nur unter Schonung die lebensnotwendigen Funktionen. Sie ist gerade auf das Erhaltungsminimum eingestellt.

Man muss diese drei Typen prognostisch als absolut ungünstig bezeichnen. Ein operativer Eingriff würde höchste Lebensbedrohung bedeuten.

Typ IId.

Die Leerwerte schwankten an den ersten beiden Tagen zwischen 46,9 und 93,9 $\%$. Nach ACTH-Zufuhr lagen die Werte um 992 $\%$. Sie lagen im Durchschnitt über der Norm.

Zusätzlich zeigten die Elektrophorese und die Serumlabilitätsproben ungünstige Werte.

Elpho. II

Serum II

Typ Iie.

Die Leerwerte bewegten sich an den ersten beiden Tagen zwischen 165,76 und 666,0 $\%$. Sie lagen im Durchschnitt über der Norm.

Nach ACTH-Infusion waren die Werte zwischen 697,9 und 821,34 $\%$. Die Anstiegsstärke war gegenüber den Leerwerten entsprechend geringer als im Typ IId. Auch hier waren Elektrophorese und Serumlabilitätsproben ungünstig.

Elpho. II

Serum II - III.

Diese beiden Typen unterscheiden sich in den Werten der freien Glucocorticoide von den Typen Id und Ie kaum. Die gesteigerte Hormonsekretion ist aber hier der Ausdruck einer mehr oder weniger fortgeschrittenen Entgleisung. Die schlechten elektrophoretischen und die schlechten Serumlabilitätsproben ge-

ben hier immer die entscheidende Beurteilung, und prägen sie zu den ungünstigen Typen IId und Ile.

Das Verhalten der freien Glucocorticoide nach einem operativen Stress bei ungünstigen Fällen

Aus verschiedenen Gründen, die eine Operation unbedingt notwendig machten, musste trotz ungünstiger Reaktionslage eine Operation durchgeführt werden.

Nach gründlicher Vorbereitung mit Aminovit, Bluttransfusionen, Kortisongaben u. a. konnten die Patienten mit kleinem operativen Eingriff die geringe traumatische Belastung überstehen. Vielfach konnte eine Erhöhung der freien Glucocorticoide während der Operations-Vorbereitungen gesehen werden. Die Patienten konnten als nicht geheilt oder moribund bezeichnet werden.

Mittlere Operationen wurden von fast allen Patienten nicht überstanden.

Der operative Stress brachte die Werte der freien Glucocorticoide nicht mal mehr auf die Werte des ACTH-Stress. Vielfach sanken sie nach der Operation. Die Nebennierenrinde beantwortete den operativen Stress also nur äusserst schwach oder erschöpfte ihre Reserven im Versuch einer normalen Stress-Reaktion.

Die Werte 3-4 Tage nach Operation bestätigten vielfach das völlige Darniederliegen der Nebennierenrinde.

Patienten mit ungünstiger Reaktionslage konnten eine schwere Operation überhaupt nicht überstehen.

Vielfach wurde die starke operative Belastung noch mit relativ hohen freien Glucocorticoid-Werten beantwortet. Konnte man aber die Ausscheidungswerte noch einige Tage verfolgen, so sah man einen völligen Abbau der freien Glucocorticoide.

Die aussergewöhnlich starke Beanspruchung führte zu einem Zusammenbruch aller Regulationsmechanismen.

Eine Parallelität der freien Glucocorticoide zu den gebundenen Glucocorticoiden und den 17-Ketosteroiden konnte nicht festgestellt werden.

DAS VERHALTEN DER FREIEN GLUCOCORTICOIDE VOR UND NACH EINEM ACTH-STRESS BEI BEDINGT GÜNSTIGER REAKTIONSLAGE

Typ III a und b.

Die Leerwerte der freien Glucocorticoide vor und nach ACTH-Belastung liessen bei diesen Typen keine diagnostische Beurteilung zu.

Erst die gebundenen Glucocorticoide und die 17-Ketosteroide, zusammen mit der Elektrophorese und den Serum-Labilitätsproben ergaben eine Klärung als Typ IIIa und b.

Typ IIIc.

Die Leerwerte lagen am ersten und zweiten Tage vor ACTH zwischen 101,7 und 259,8 μ . Nach ACTH-Belastung zeigte sich ein abnormer Anstieg der freien Glucocorticoide. Die Werte lagen zwischen 1035,0 und 2300,0 μ . Die Re-

aktion der Nebennierenrinde deutet allgemein auf eine fortschreitende Entgleisung hin.

Zur genauen Beurteilung mussten die Elektrophorese und die Serum-Labilitätsproben hinzugezogen werden.

Typ IIId.

Hier konnte nur ein Patient gefunden werden.

Die Leerwerte lagen zwischen 95,7 und 400,0 μ , also im Durchschnitt weit über der Norm. Nach ACTH-Zufuhr stiegen die freien Glucocorticoide auf 1468,5 μ . Der Anstieg war trotz überhöhter Leerwerte ganz erheblich.

Der Patient ist deswegen gefährdet, da die einseitige übermässige Einwirkung der eiweissabbauenden und antiphlogistischen Hormongruppe zu Komplikationen disponiert.

Typ IIle.

Bei dem Patienten handelt es sich um ein Morbus Cushing. Die Leerwerte der freien Glucocorticoide betrugen an den ersten beiden Tagen 524,0 und 429,6 μ . Sie waren also weit über der Norm und deuten auf eine erhöhte Sekretionsleistung der Nebennierenrinde hin. Nach ACTH-Stress ergab die Messung nur 313,2 μ , am zweiten und dritten Tag sanken die freien Glucocorticoide von 210,0 auf 40,3 μ .

Der ACTH-Stress hatte ein Überschiessen der Nebennierenrindenleistung zur Folge, da sich die Nebennierenrinde schon vor ACTH-Zufuhr in einer Art Dauerstress befand.

Im Vordergrund der Patienten mit bedingt günstiger Reaktionslage stehen die extrem unterschiedlichen Ausscheidungswerte der freien Glucocorticoide.

Die Patienten sind gekennzeichnet durch eine Dysregulation der Nebennierendentätigkeit, die

1. durch abnorme Verschiebung der Leerwerte
2. durch teilweise völlige Entgleisung auf einen ACTH-Stress hin zum Ausdruck kommt.

Das Verhalten der freien Glucocorticoide vor und nach einem operativen Stress bei bedingt günstigen Fällen

Bei Patienten mit kleinem Eingriff lagen die Werte der freien Glucocorticoide nach Operation zwischen 166,5 und 427,5 μ . Der operative Stress erreichte bei weitem nicht die überschüssenden Werte, die nach dem ACTH-Stress auftraten. Eine Parallelität der einzelnen Hormongruppen konnte selbst bei günstigem Verlauf nicht festgestellt werden. Infolge ihrer relativ guten Ausgangsposition und der leichten Operation kamen keine Patienten ad exitum.

Bei Patienten mit mittlerem Eingriff konnten teilweise infolge der postoperativen Oligurie die freien Glucocorticoide nicht bestimmt werden. Sie konnten trotz des mittleren operativen Traumas nicht die ACTH-Werte erreichen. Es kam kein Patient ad exitum. Jedoch befanden sich alle Patienten in einem schlechten AZ und EZ.

Bei Patienten mit schwerer Operation konnte ebenso kein klarer Vergleich wegen der starken Oligurie zwischen ACTH-Stress und operativem Stress gezogen werden. Vielfach zeigte sich bei den Typen, die keine allzu hohen ACTH-Werte hatten ein normaler Anstieg der freien Glucocorticoide nach dem operativen Stress.

Im allgemeinen hatten wir aber den Eindruck einer völlig unregelmässigen Reizbeantwortung der Nebennierenrinde auf das schwere operative Trauma.

Fast alle Patienten kamen nach absolut pathologisch zu bewertenden Reaktionen der Nebennierenrinde ad exitum.

Der operative Stress konnte bei Patienten von Typ III nur bei leichten und mittleren Eingriffen verhältnismässig gut überwunden werden. Eine schwere Operation überstand kein Patient.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir versuchten das Verhalten der freien Glucocorticoide vor und nach einem hormonellen und operativen Stress unter Hinzuziehung der gebundenen Glucocorticoide, der Elektrophorese und der Serum-Labilitätsproben, zu prüfen.

Zur Untersuchung kam 32 Carcinom-Kranke, 1 Morbus Cushing und 7 gesunde Personen.

Die Messungen der freien Glucocorticoide erfolgten zwei Tage vor ACTH, drei Tage nach ACTH, zwei Tage vor Operation bis drei Tage nach Operation.

Zur genauen Beurteilung des hormonellen Stress teilten wir das untersuchte Krankengut in drei Gruppen.

- I. Patienten mit günstiger Reaktionslage
- II. Patienten mit ungünstiger Reaktionslage
- III. Patienten mit bedingt günstiger Reaktionslage.

Zur Beurteilung des operativen Stress teilten wir die Patienten ebenfalls in drei Gruppen.

- A Patienten mit kleinem Eingriff
- B Patienten mit mittlerem Eingriff
- C Patienten mit schwerem Eingriff.

Um genaue Vergleichsmöglichkeiten zu haben, untersuchten wir zuerst gesunde Personen vor und nach einem ACTH-Stress auf ihre Ausscheidung an freien Glucocorticoiden.

Wir fanden stets in der Norm liegende Ausscheidungswerte.

Ad. I.

Einen hormonell absolut günstigen Typ konnten wir bei keinem Carcinomkranken beobachten.

Relativ hormonell günstige Typen Id und e) konnten erst mit Hilfe der Elektrophorese und Serum-Labilitätsproben bestimmt und für die Operation geeignet befunden werden. Alle Fälle zeigten auch nach schwerer Operation einen günstigen Verlauf.

Ad. II.

Alle ungünstigen Reaktionstypen wiesen eindeutig auf eine akute Insuffizienz der Nebennierenrinde hin.

Eine weitgehende Erschöpfung des Reaktionsvermögens der Nebennierenrinde besonders bei den Typen IIa, b und c ist aus der schwachen Stress-Beantwortung zu sehen.

Ferner mussten die hormonell relativ günstigen Typen Id und Ie bei ungünstiger Elektrophorese und ungünstigen Serumlabilitätsproben unter die Patientengruppe mit ungünstigem Reaktionsvermögen eingeteilt werden. Somit wurde die Gruppe der ungünstig zu beurteilenden Patienten auf 5 Typen erweitert.

Die Werte der freien Glucocorticoide bei ungünstigen Typen vor und nach Operation, zeigten hochgradig pathologische Schwankungen. Die Operations-Ergebnisse waren alle ungünstig.

Ad. III.

Im Vordergrund der Patienten mit bedingt günstiger Reaktionslage stehen die extrem unterschiedlichen zum Teil sehr hohen Ausscheidungswerte der freien Glucocorticoide. Die Patienten sind gekennzeichnet durch eine völlige Entgleisung der Nebennierenrinde. Die Entscheidung als bedingt günstig lieferten in jedem Falle die Elektrophorese und die Serumlabilitätsproben.

Der operative Stress konnte bei Patienten vom Typ III bei leichten und mittleren Eingriffen verhältnismässig gut überwunden werden. Schwere Eingriffe führten bei allen Patienten ad exitum. Wir beobachteten hier eine völlige unregelmässige Reizbeantwortung der Nebennierenrinde.

Im Vordergrund unserer Arbeit stand bei Carcinomkranken eine Disharmonie der Nebennierenrinde, die teils in leichter, teils aber in schwerster Form zum Ausdruck kam.

Die freien Glucocorticoide stellen erst im Zusammenhang mit den gebundenen Glucocorticoiden den 17-Ketosteroiden, sowie der Elektrophorese und den Serumlabilitätsproben eine wertvolle Methode zur Beurteilung Carcinomkranker dar.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Li, et.al.: J. Biol. Chem. 149, 413, 1943
2. Sayers: J. Biol. Chem. 149, 425, 1943
3. Sonenberg, et.al.: Clin. ACTH Vol. 1, 1
4. Houssay: Compt. rend. Soc. Biol. 120, 725, 1935
5. Saffran, M. und Schally:
The release of corticotrophin by anterior pituitary
tissue in vitro.
6. Endröczy: Endocrinology Vol. 46 (1950)
7. Heni, F.: Das Hypophysen-Nebennierenrindensystem
Klinik der Gegenwart Bd. 4 München-Berlin 1951
8. Selye, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptations-Syndrom
Stuttgart 1953
9. Fortier: Endocrinology Vol. 46. 21
10. Leuthardt: Physiolog. Chemie
11. Leuthardt: Physiolog. Chemie
12. Kendall, E.C.: Proc. Staff Meet Mayo-Clin. 24, 11, 298, 1945
13. Flaschenträger, B. und E. Lehnarzt:
Phys. Chemie II 1b 1954
- 14a, b. Reich, H., Nelson, D. H. und Zaffarone, A.:
J. Biol. Chem. 187, 411
- 15a. Flaschenträger, B. und E. Lehnarzt:
Phys. Chem. 1954
- 16b. Labhart, A. D. und P. H. Forsham:
Schweizer med. Wschr. 82, 1952
17. Weissbecker, G. und W. J. Staudinger:
Klin. Wschr. 59, 1951
18. Brühl, W.: Anw. v. ACTH, Kortison, Hydrokortison und Prednison
ausserhalb der Klinik
19. Kramár, J. und M. S. Kramár:
Endocrinology Vol. 52, 1953

20. Hartenbach, W.: Mü. med. Wschr. 48, 1956
21. Selye, H.: Einf. i. d. Lehre vom Adaptationssyndrom
Stuttgart 1953
22. Hartenbach, W.: Mü. med. Wschr. 13, 1956
23. Hartenbach, W.: Mü. med. Wschr. 53, 1958
24. Hartenbach, W.: Mü. med. Wschr. 30, 1958

Freie Glucocorticoid- Ausscheidung vor und nach einem hormonellen und operativen Stress bei Carcinomkranken

Ausscheidung der freien Glucocorticoide in μg /24 Stunden

Name	Alter	Krankheit	Operation	Verlauf	AZ	1x v. ACTH	2x v. ACTH	1x n. ACTH	2x n. ACTH	3x n. ACTH	1x v. Op.	2x v. Op.	1x n. Op.	2x n. Op.	3x n. Op.	Typ	El.	Ser.
1. W. M.	66	Cardia-Ca	Oesoph. -Gastrost.	gut	gut	127,9	274,0	957,0	153,0	604,0	---	202,0	580,5	580	160,6	Id	I	III
2. G. W.	50	Rect. -Ca	Anus.Pr.	gut	gut	92,05	151,2	841,0	86,13	148,7	---	---	---	---	---	Id	I	I
3. St. K.	59	Cardia-Ca	Resektion	gut	gut	167,2	197,8	1833,5	161,6	690,0	---	132,5	481,7	411,4	362,7	Id	I	I
4. F. L.	70	Oesoph-Ca	-	-	-	148,0	221	1415	153,14	183,35	---	---	---	---	---	Id	I	III
5. W. J.	52	Mag. -Ca	Bilr.I	gut	gut	64,7	106,8	1455,0	182	361	---	260	432	---	1275	Id	I	III
6. H. E.	55	Oesoph-Ca	Resektion	gut	gut	174,56	139,36	885,0	122,4	302	---	---	---	---	---	Ie	I	III
7. K. L.	69	Mag. -Ca	Rez. Probe lap.	ex	-	55,3	61,05	186,0	34,0	---	-	76,3	---	117,3	24,7	IIa	II	II
8. A. M.	79	Mag. -Ca	Tot. Mag. Resektion	ex	-	111,36	118,8	217,8	102,5	893,5	367,6	86,0	410,0	355,8	186,0	IIa	II	II
9. K. R.	44	Mag. -Ca	Bilr. II	gut	gut	---	69,68	254,0	48,3	---	---	147,0	307,8	189,0	---	IIb	II	II
10. A. P.	59	Oesoph-Ca	Oesoph-Resektion	ex	-	217,3	231,8	431,8	207,6	199,5	---	400,35	---	491,25	---	IIb	II	II
11. S. F.	70	Cardia-Ca	Tot. Resektion	gut	gut	113,1	68,3	728,5	308,8	246,9	---	205,0	---	324,0	424	IIc	-	-
12. S. M.	58	Oesoph-Ca	Inop.	-	red.	---	223,1	722,4	315,12	401,8	---	---	---	---	---	IIc	II	II
13. F. X.	73	Cardia-Ca	Probел.	gut	red.	324,0	183,7	622,0	167,0	142,0	---	---	---	---	---	IIc	-	-
14. B. A.	54	Mag. -Ca	Milzentf.	gut	red.	400,0	599,0	186,2	102,1	61,6	233,3	177,0	608,0	168,0	---	IIb	II	II
15. N. G.	60	Cardia-Ca	Oesoph-Resektion	gut	gut	---	265,3	931,7	489,6	196,1	177,5	1386,0	1387,0	830,0	255,6	IIc	II	III
16. St. M.	60	Mag. -Ca	Probел.	ex	-	105,3	52,8	644,76	109,8	121,6	---	---	---	---	---	IIc	-	-
17. L. R.	50	Mag. -Ca	Probел.	gut	gut	94,8	122,3	326,0	274,3	---	585,0	336,0	261	150	---	IIa	II	II
18. L. F.	50	Oesoph-Ca	Teilresektion	ex	-	259,3	221,76	292,4	273,78	345,1	141,4	140,0	366,4	248,0	---	IIb	-	II
19. K. J.	56	Mag. -Ca	Cardia Duodenost.	ex	-	297	823,2	507,0	227,7	---	---	91,35	---	94,1	51,0	IIIa	-	-
20. L. J.	67	Oesoph. Ca	Oesoph. -Resektion	ex	-	259,8	214,2	2300,0	374,1	---	2445,0	330	424,8	1645	689,5	IIIc	-	-
21. R. H.	50	Cardia-Ca	Bilr. II, Milz	ex	-	244,0	152,0	1350,0	251,0	200,7	328,0	817,0	---	856,0	1406	IIIc	-	-
22. B. L.	58	Mag. -Ca	Anastomose	gut	red.	112,0	101,7	1237,0	31,2	119,36	223,6	165,3	---	1097,2	436,1	IIIc	II	III
23. M. J.	59	Cardia-Ca	Probethorak.	gut	gut	172,0	64,8	1035,0	196,2	226	147,2	122,5	427,5	---	---	IIIc	-	III
24. Sch. A.	60	Cardia-Ca	Oesoph. Gastrostomie	gut	red.	400	95,7	1468,5	60	---	---	83,0	275,2	244,95	218,24	IIIId	-	-
25. H. E.	24	M. Cushing	-	-	Adip.	524,0	429,0	313,2	210	40,3	---	---	---	---	---	IIIe	-	-
26. B. F.	57	Cardia-Ca	Probел.	gut	red.	46,9	93,9	992,2	258,0	127,5	---	74,9	181,2	226,2	---	IId	II	III
27. B. J.	54	Cardia-Ca	transh. Op.	ex	-	315	401	710	156,2	317,8	1928	579	2410	303	1231	Ile	II	III
28. M. R.	69	Rek. Ca	Anus.Pr.	gut	red.	280,5	234,2	732,5	256,5	128,5	---	745,9	---	198,0	351,5	Ile	III	III
29. K. M.		Mag. -Ca	Mag. Milzres.	-	-	666	592	744,0	107,7	60	173,5	159	---	374	---	Ile	II	III
30. Sch. J.		Mag. -Ca	Res. v. Mag. Pank. u. Milz	ex	-	277,4	165,7	821,3	202,1	186,1	1287,5	1383,8	122	433	---	Ile	II	II
31. T. J.		Bauchtum.	Probел.	gut	gut	304,3	180,9	697,9	153,0	---	172,2	828,7	166,5	244,2	---	Ile	III	III
32. L. P.	53	Mag. -Ca	-	-	-	72	261,2	1028,6	---	---	---	---	---	---	---	IIIc	II	III
33. R. J.	60	Mag. -Ca	-	-	-	123,58	78,0	1487,0	257,5	345	---	---	---	---	---	IIIc	II	II

Herrn Professor Dr. E. K. FREY darf ich sehr danken, dass ich meine Dissertation an seiner Klinik durchführen durfte.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Oberarzt Dr. W. HARTENBACH für die Überlassung des Themas und die immer grosszügige Unterstützung.

Bei Fertigstellung der Arbeit wurde die Chirurgische Klinik der Universität München von Herrn Professor Dr. R. ZENKER übernommen.

Herrn Professor Dr. R. ZENKER darf ich danken für die Anerkennung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 26.11.1934 wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Dr. Hugo Kroth und seiner Ehefrau Charlotte Kroth, geb. Suttner in München geboren. Ich bin der Älteste von 8 Geschwistern.

Die Volksschule besuchte ich in Breitbrunn am Ammersee. Anschliessend kam ich an das Gymnasium in Scheyern, später an das Wittelsbacher Gymnasium in München. Dort legte ich 1954 das Abitur ab.

Ich studierte in München und Innsbruck Medizin und bestand am 9. Juni 1960 das medizinische Staatsexamen. Ich beabsichtige, Facharzt für Orthopädie zu werden.

